

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	中西 研太郎
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Severity of low pre-pregnancy body mass index and perinatal outcomes: the Japan Environment and Children's Study (母体の妊娠前の低体格指数の重症度と周産期転帰との関連：エコチル調査)</p> <p>共 著 者 名</p> <p>西條泰明、吉岡英治、佐藤遊洋、加藤育民、長屋建、高橋悟、 伊藤善也、小林澄貴、宮下ちひろ、池田敦子、岸玲子</p> <p>BMC Pregnancy and Childbirth 22巻1号121頁 2022年2月11日掲載</p> <p>研 究 目 的</p> <p>母親の妊娠前の体格指数（BMI）の異常が、周産期における有害転帰に関連することが知られている。特に日本では生殖可能年齢の女性におけるやせの割合が欧米に比べて高く、妊娠前の母親のやせは早産や低出生体重児、Small for gestational age (SGA、在胎不当過小)児のリスク因子である。妊娠前の母親のやせの重症度と早産や出生体重との関連についての研究は乏しく、特にアジア人を対象とした研究は認められない。我々は、日本人女性を対象とした全国調査を用いて、母親の妊娠前BMIにおいて特にやせ妊婦（妊娠前BMI<18.5kg/m²）が分娩週数および児の出生体重に及ぼす影響について調査することを目的とした。</p> <p>材 料 ・ 方 法</p> <p>1. 研究デザインと研究対象</p> <p>本研究は、環境省による子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）のデータを用いて行われた前方視的コホート研究である。エコチル調査とは、現在進行中の全国出生コホート調査であり、主に環境因子と子どもの健康および発達との関連を調べている。対象妊婦は、2011年1月から2014年3月の期間に全国にある15地域の施設でリクルートされ、同意取得後に登録された。</p>			

2. 母親と新生児の診療情報

母親の診療情報において、学歴、喫煙歴、飲酒歴は自己申告の質問票から得た。年齢、分娩歴、体外受精、多胎妊娠、妊娠37週未満の早産歴、慢性疾患の既往歴、分娩週数、出生体重、児の性別については診療記録から得た。母親の身長と体重は診療記録から得たが、記載のない場合は自己申告の数値を使用した。

3. 母親の妊娠前BMIの分類

妊娠前BMIを、 $BMI \leq 16.9 \text{ kg/m}^2$ を高度～中等度やせ群、 $17.0 \leq BMI \leq 18.4 \text{ kg/m}^2$ を軽度やせ群、 $18.5 \leq BMI \leq 19.9 \text{ kg/m}^2$ を正常低値群、 $20.0 \leq BMI \leq 22.9 \text{ kg/m}^2$ を正常高値群、 $23.0 \leq BMI \leq 24.9 \text{ kg/m}^2$ を過体重群、 $BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ を肥満群の6群に分類した。

4. 評価項目

主要評価項目は、周産期有害転帰の頻度とした。周産期有害転帰は、妊娠37週未満の早産、妊娠34週未満の早産、低出生体重児（出生体重 $< 2,500 \text{ g}$ ）、極低出生体重児（出生体重 $< 1,500 \text{ g}$ ）、超低出生体重児（出生体重 $< 1,000 \text{ g}$ ）、Small for gestational age（SGA）児（出生体重 < 10 パーセンタイル）と定義した。

5. 統計解析

妊娠前BMIが正常高値群を対照群として、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、周産期有害転帰に対する各妊娠前BMIの調整オッズ比と95%信頼区間を算出した。交絡因子は、母体年齢、分娩歴、体外受精の有無、母親の喫煙歴、飲酒歴、学歴、早産歴、高血圧、糖尿病、自己免疫疾患、甲状腺疾患の既往歴とした。妊娠前BMIと周産期有害転帰の量反応関係の評価するため、制限付き3次スプラインの手法を用いて解析した。エコチル調査のデータセットには欠損値が含まれていたため、k近傍法を用いてデータ欠損値の代入を行った。両側検定におけるP値が0.05未満の場合を統計学的有意と定義した。

成 績

104,062名の研究参加者のうち、92,260名が研究対象となった。研究対象者のうち妊娠前BMIがやせの妊婦の割合が15.7%であり、BMI正常低値群の割合が24.5%であった。6群のうち、BMI正常高値群の割合が38.5%と最も多かった。

主要評価項目については、妊娠37週未満の早産の割合が4.6%、妊娠34週未満の早産の割合が1.0%であった。低出生体重児の割合は8.1%、極低出生体重児の割合は0.6%、超低出生体重児の割合は0.3%、SGA児の割合は7.6%であった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果は、妊娠37週未満の早産における高度～中等度やせ群の調整オッズ比 (aOR) は1.72 (95%信頼区間 [CI] 1.46–2.03、 $P < 0.001$) であり、軽度やせ群のaORは1.26 (95%CI 1.14–1.39、 $P < 0.001$) であった。低出生体重児については、高度～中等度やせ群のaORは2.55 (95%CI 2.27–2.86、 $P < 0.001$) であり、軽度やせ群のaORは1.64 (95%CI 1.53–1.76、 $P < 0.001$)、正常低値群のaORは1.23 (95%CI 1.16–1.31、 $P < 0.001$) であった。SGA児については、高度～中等度やせ群のaORは2.53 (95%CI 2.25–2.84、 $P < 0.001$)、軽度やせ群のaORは1.66 (95%CI 1.55–1.79、 $P < 0.001$)、正常低値群のaORは1.29 (95%CI 1.21–1.38、 $P < 0.001$) であった。妊娠34週未満の早産、極低出生体重児、超低出生体重児については、母体の妊娠前の低BMIとの統計学的に有意な関連は認められなかった。

また、制限付き3次スプラインの解析結果からは、低BMIの範囲において、母体の妊娠前BMIのやせの重症度と妊娠37週未満の早産、低出生体重児、SGA児との量反応関係を認めた。

考 案

やせ妊婦の少ない欧米諸国の先行研究と同様に、やせ妊婦が多い日本においても妊娠前のBMIが低いほど早産、低出生体重児、SGA児のリスクが増加することがわかった。また、やせ妊婦のみならず妊娠前BMIが正常低値の妊婦においても低出生体重児やSGA児のリスクが増加することもわかった。さらに、日本人妊婦におけるやせの重症度と周産期有害転帰の量反応関係があることも明らかになった。

本研究は大規模な日本人妊婦の解析であり、BMI低値の妊婦の重症度別リスクを算出し、3次スプライン法を用いた初めての研究である。しかし、本研究にはいくつか限界があり、1つ目は、妊娠中の体重増加を考慮していないことである。本研究は、妊娠前から得られる母体情報から周産期有害転帰が発生するリスクを検討することを目的としたため、妊娠中の母体因子は解析の際に考慮しなかった。2つ目は、1つ目と同様の理由で妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病などの妊娠中の合併症を考慮していないことである。したがって、妊娠前にやせていた妊婦が妊娠経過によって早産や低出生体重児、SGA児のリスクが変わる可能性を考慮する必要がある。他に、一部の母体の妊娠前BMIの計算に自己申告のデータを使用したことや、一部の評価項目の症例数が少なかったことや、本研究結果がアジア人以外には当てはまらない可能性があることが挙げられた。




結 論

やせ妊婦の多い地域でも妊娠前の母親のやせの重症度と早産、低出生体重児、SGA児のリスクが相関することが明らかになった。妊娠を希望しているやせ女性に対して妊娠前から適切な体重管理を指導することで、早産、低出生体重児、SGA児のリスクを減少させることが期待できる。

引 用 文 献

1. Girsen AI, Mayo JA, Carmichael SL, Phibbs CS, Shachar BZ, Stevenson DK, et al. Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. BJOG. 2016;123(12):2001-7.
2. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data metaanalysis of European, North American and Australian cohorts. BJOG. 2019;126(8):984-95.
3. Salmon C, Thibon P, Prime L, Renouf S, Dreyfus M, Dolley P. Impact of maternal underweight on obstetric and neonatal prognosis: a retrospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;260:6-9.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	中西 研太郎
審査委員長 山本 明美 			
審査委員 橋岡 禎征 			
審査委員 水上 裕輔 			
学 位 論 文 題 目			
Severity of low pre-pregnancy body mass index and perinatal outcomes: the Japan Environment and Children's Study (母体の妊娠前の低体格指数の重症度と周産期転帰との関連：エコチル調査) 掲載雑誌：BMC Pregnancy and Childbirth 22 (1), p121, 2022			
(本論文が評価される点及び審査結果を600字から800字以内で簡潔に記載すること。) 母親の妊娠前の体格指数 (BMI) の異常が、周産期における有害転帰に関連することが知られている。特に日本では生殖可能年齢の女性におけるやせの割合が欧米に比べて高く、妊娠前の母親のやせは早産や低出生体重児、Small for gestational age (SGA、在胎不当過小) 児のリスク因子である。妊娠前の母親のやせの重症度と早産や出生体重との関連についての研究は乏しく、特にアジア人を対象とした研究は認められない。中西氏らは、日本人女性を対象とした全国調査を用いて、母親の妊娠前 BMI において特にやせ妊婦 (妊娠前 BMI < 18.5kg/m ²) が分娩週数および児の出生体重に及ぼす影響について、環境省による子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) のデータを用いて調査した。104,062 名の研究参加者のうち、92,260 名が研究対象となった。 結果：多変量ロジスティック回帰分析の結果は、妊娠 37 週未満の早産における高度～中等度やせ群の調整オッズ比 (aOR) は 1.72 (95%信頼区間 [CI] 1.46-2.03、P < 0.001) であり、軽度やせ群の aOR は 1.26 (95%CI 1.14-1.39、P < 0.001) であった。やせ妊婦の少ない欧米諸国の先行研究と同様に、やせ妊婦が多い日本においても妊娠前の BMI が低いほど早産、低出生体重児、SGA 児のリスクが増加することがわかった。また、やせ妊婦のみならず妊娠前 BMI が正常低値の妊婦においても低出生体重児や SGA 児のリスクが増加することもわかった。この研究成果は、周産期有害転帰の減少に大きく貢献するものと考えられる。 中西氏は学位の事前の口頭試問にも、学位論文発表会においだされて質問にも適切に答えていた。本論文は、学術的にも社会医学的にも価値が高く、また、論文提出者は研究者としての知識と素養が十分であると判断され、医学博士論文にふさわしいと判断した。			